



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 40 05 969 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 40 05 969.3
㉔ Anmeldetag: 26. 2. 90
㉕ Offenlegungstag: 29. 8. 91

㉙ Int. Cl.⁵:
C 07 D 403/14
C 07 D 403/04
C 07 D 405/04
C 07 D 405/14
C 07 D 401/14
C 07 D 409/14
C 07 D 453/02
C 07 F 9/6558
A 61 K 31/655
A 61 K 31/40
A 61 K 31/44
A 61 K 31/445

DE 40 05 969 A 1

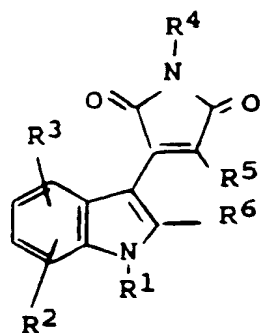
㉙ // C07D 521/00 (C07D 207/444, 209:04, 213:04, 233:54, 235:04, 333:04, 333:52, 207:04, 203:06, 249:18, 231:56, 307:78, 249:08, 257:04, 307:34, 303:02) (A61K 31/40, 31:655, 31:44, 31:445, 31:415)

㉙ Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉙ Erfinder:
Tsaklakidis, Christos, Dr.phil.nat., 6940 Weinheim, DE; Schultz, Michael, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim, DE; Haag, Rainer, Dr.rer.nat., 6802 Ladenburg, DE; Scheuer, Werner, Dr.rer.nat.; Russmann, Eberhard, Dr.rer.nat., 8122 Penzberg, DE

㉙ Neue trisubstituierte Pyrrole, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

㉙ Verbindungen der Formel I

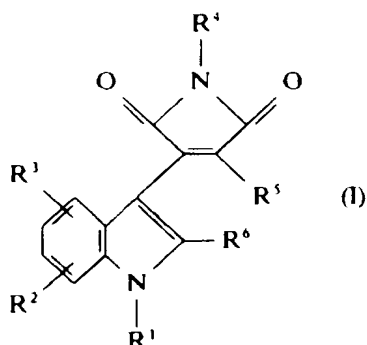


worin die Substituenten R¹-R⁶ die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen und allergischen Erkrankungen.

DE 40 05 969 A 1

Beschreibung

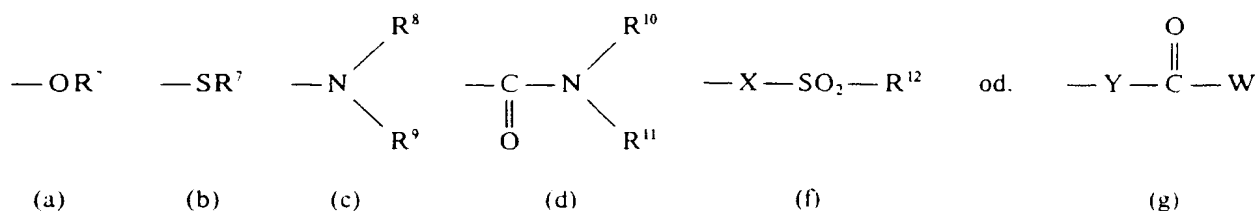
Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte Pyrrolderivate der allgemeinen Formel I



worin

R¹ Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach, substituierten C₁–C₁₀ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes C₂–C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R² und R³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

R⁴ einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C₃–C₇-Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel ---OR⁷ oder, ---NR⁸R⁹ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R⁵ eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R⁷ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃–C₇-Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R¹² Alkyl oder Aryl bedeutet,

X = NH oder O,

Y = NH oder S,

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

a) R⁴ nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R¹, R², R³, R⁶ Wasserstoff und R⁵ 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder R¹, R², R³ Wasserstoff, R⁶ Methyl und R⁵ (2-Methyl)-3-indolyl sowie R¹, R², R³ Wasserstoff, R⁶ Phenyl und R⁵ (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

- b) R⁴ nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R¹, R², R³, R⁶ Wasserstoff, R⁵ 3-Indolyl bedeutet und
 c) R⁴ nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die durch "Disclaimer" ausgeschlossenen Verbindungen sind bekannt aus

zu a) Steglich, W., Tetrahedron 44 (10), 2887 (1988)

zu b) Bergman I.; Pelman, B., Tetrahedron Lett., 28 (38) 4441 (1987)

zu c) Keneko, T.; Wong, H.; Okamoto, K.T.; Clardy, I., Tetrahedron Lett., 26 (34), 4015 (1985)

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C₁—C₇-Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl,

Alkoxy eine C₁—C₅-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,

Acyl einen geradkettigen oder verzweigten C₁—C₇-Alkylcarbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl,

Halogen Fluor, Chlor und Brom,

Aryl allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1—3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, z. B. Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyan, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl und Cyano,

Hetaryl eine aromatische 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1—3 Substituenten wie Halogen, z. B. Chlor, Brom, Fluor, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyan,

Haloalkyl einen Alkylrest, der ein oder mehrere Halogenatome, wie Chlor, Brom, Fluor trägt, wobei die Reste Chlormethyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

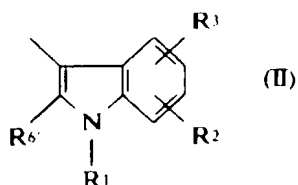
C₃—C₇-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte C₃—C₇-Cycloalkylrest trägt in der Regel 1—3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

Der Kohlenhydratrest von R¹ bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der C₁—C₁₀ aliphatische Rest von R¹ bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl Isopentenyl und Propargyl.

Drei- bis siebengliedrige Ringe, die R⁸ und R⁹ bzw. R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z. B. Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere C₁—C₃-Alkyl und C₁—C₃-Alkoxygruppen, wie z. B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Eine carbocyclische aromatische Gruppe R⁵ ist mono- oder polycyclisch, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, und unsubstituiert oder substituiert, z. B. durch einen oder mehrere, vorzugsweise 1—3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Beispiele von solchen carbocyclischen aromatischen Gruppen sind Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2- oder 3-Methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2- oder 3-Trifluormethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 3- oder 4-Aminophenyl, 4-Methylthiophenyl, 4-Methylsulfinylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl und 1- oder 2-Naphthyl.

Eine heterocyclische aromatische Gruppe R⁵ kann eine 5- oder 6gliedrige heterocyclische aromatische Gruppe sein, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält und unsubstituiert oder substituiert ist, z. B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1—3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Falls die heterocyclische aromatische Gruppe 3-Indolyl ist, kann diese Gruppe eine solche der Formel II



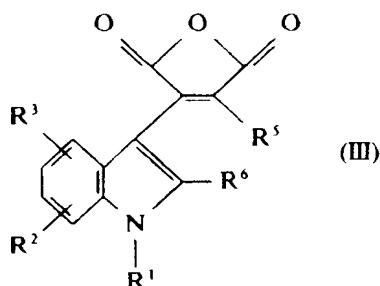
sein,

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^6 eine der Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^3 und R^6 in Formel I haben.

Beispiele von heterocyclischen aromatischen Gruppen R^5 sind 2- oder 3-Thienyl, 3-Benzothienyl, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Benzimidazolyl, 3-Indolyl, 1- oder 2-Methyl-3-indolyl, 1-Methoxymethyl-3-indolyl, 1-(1-Methoxyethyl)-3-indolyl, 1-(2-Hydroxypropyl)-3-indolyl, 1-(4-Hydroxybutyl)-3-indolyl, 1-[1-(2-Hydroxyethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-[1-(2-Mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-(1-Phenylthioethyl)-3-indolyl, 1-[1-(Carboxymethylthio)ethyl]-3-indolyl und 1-Benzyl-3-indolyl, 1-Indolyl, (3-Dimethylaminomethyl)-1-indolyl, 1-Indazolyl, 1-Benzotriazolyl, 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Triazolyl und 1-Tetrazolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,

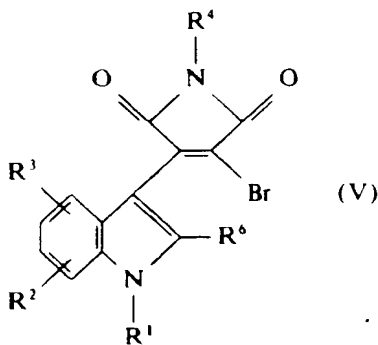


in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,

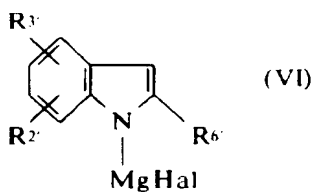
$R^4 - NH_2$ (IV) oder $R^4 - NH_3^+ A^-$ (IVa)

in der R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzt und " A^- " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umsetzt, oder

b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{6'}$ die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umsetzt, oder

d) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oder

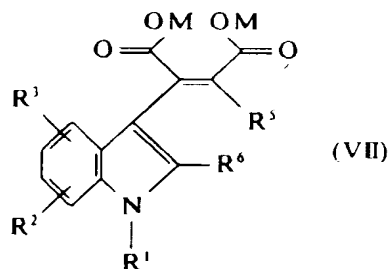
e) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,

f) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und

g) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

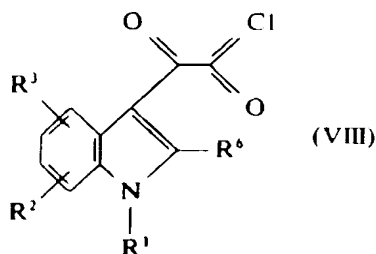
Verbindungen der allgemeinen Formel III können dargestellt werden, indem man

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

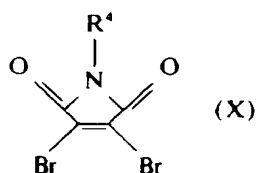


in der R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der R^5 die oben genannten Bedeutungen besitzt, umsetzt.

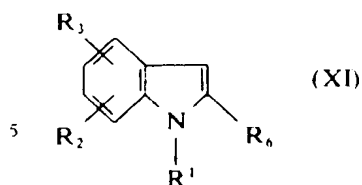
Verbindungen der allgemeinen Formel V können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{6'}$ die gleiche Bedeutung wie R^2 , R^3 und R^6 in der Formel V besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der R^4 die obengenannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XI,



in der R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannten Bedeutungen besitzen mit Oxalylchlorid umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 2,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,

R⁴—Abg (XII)

in der R⁴ die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV oder IVa erfolgt in an sich bekannter Weise ¹⁾²⁾³⁾ entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenchlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

¹⁾ B.W. Lerner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)

²⁾ S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 (1971)

³⁾ M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 (1948)

Die Grignard-Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel V bzw. X und einer solchen der Formel VI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z. B. in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmäßigerweise wird eine Verbindung der Formel VI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Durchführung der Reaktion einer Verbindung der Formel V mit dem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen aromatischen Gruppen erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das verwendete Alkalimetallderivat wird vorzugsweise in situ aus einer der obengenannten aromatischen heterocyclischen Gruppen und einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid erzeugt.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff bedeutet, nach Variante d) kann man in an sich für die N¹-Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe R¹ kann z. B. in eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetallderivat, z. B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z. B. einem Alkylidenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe R¹ kann man durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umgesetzt werden.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R⁴ Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich bekannter Weise für die N¹-Substitution von Maleinimiden durchführen z. B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der R⁴ Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch

i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R⁴ Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder

ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z. B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenverbindung der Formel I, in der R⁴ einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z. B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Mercaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R⁴ einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante f) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z. B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfinyl- bzw. Alkylsulfinylalkylgruppe und letztere ge-

wünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxy-carbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z. B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (g) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß $Y = NH$, $Z = NH$ und $W = \text{Amino}$ bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß $Y = NH$, $Z = NH$ und $W = \text{Alkylthio}$ bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithioiminocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppe kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylats umgewandelt werden.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (g), in der $Y = S$, $Z = NH$ und $W = \text{Amino}$ ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner läßt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wäßrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante g) kann durch Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche die von einer anorganischen Base, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, oder von einer organischen Base, wie Äthylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z. B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel III aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). Z. B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^4 Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge, wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in einer Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säurebindenden Mittels, zweckmäßigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z. B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XI mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C . Die resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XII wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XII umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z. B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z. B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatogra-

phisch trennen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ Wasserstoff bedeutet, wurden als Proteinkinase-Inhibitoren beschrieben (EP-A 03 28 026).

Sie hemmen die Zellproliferation und können in der Behandlung von Immunkrankheiten oder Organtransplantationen eingesetzt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ die weiter oben genannten Bedeutungen besitzt, die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen viel stärker und selektiver hemmen als die literatur-bekannten Verbindungen der Formel I, in der R⁴ Wasserstoff bedeutet. Daher sind die hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I in besonderer Weise zur Therapie von Immun-

erkrankungen sowie bei Organtransplantationen geeignet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen auch die Degranulation von Basophilen Granulozyten, daher können sie in der Therapie von allergischen Erkrankungen Anwendung finden.

Die überlegene Wirkung der vorliegenden Verbindungen kann man z. B. dadurch nachweisen, daß man die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA von stimulierten humanen Milzzellen bestimmt.

Die Pyrrole der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z. B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatinekap-seln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatine-

kapseln sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Pyrrole der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder

Prophylaxe von Krankheiten speziell von inflammatorischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabrei-chung an Erwachsenen im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

BV

1. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 135°C.
2. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3-indolyl)-mal-einimid; Fp. 82°C.
3. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.
4. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.
5. 1-(1-Hydroxy-cyclohex-4-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 142° (Zers.)
6. 1-Methyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
7. 1-Methyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
8. 1-Propyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid
9. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
10. 1-Ethyl-3-(5-fluor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
11. 1-Methyl-3-5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
12. 1-Methyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
13. 1-Butyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
14. 1-Propyl-3-(5-benzyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-maleinimid
15. 1-Methyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
16. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
17. 1-Methyl-3,4-bis-(5-nitro-3-indolyl)-maleinimid
18. 1-Methyl-3,4-bis-(5-amino-3-indolyl)-maleinimid
19. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(4-chlor-3-indolyl)-maleinimid
20. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
21. 1-Methyl-3-(5-acetyl-amino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
22. 1-Methyl-3-(5-methyl-amino-3-indolyl)-4-(5-dimethyl-amino-3-indolyl)-maleinimid
23. 1-Methyl-3-(5-acetyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethyl)-maleinimid
24. 1-Cyclopentyl-(5-carboxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
25. 1-Methyl-3,4-bis-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-maleinimid
26. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
27. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
28. 1-Ethyl-3-(5-methylthio-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
29. 1-Methyl-3-(1-(3-amino)propyl-5-methylthio-3-indolyl)-4-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
30. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
31. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

32. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
33. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
34. 1-Methyl-3,4-(1-(2-hydroxy)propyl-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
35. 1-Propionylamino-3-(1-dimethylaminocarbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
36. 1-Acetyloxy-3-(1-(1-pyrrolidino)-carbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid 5
37. 1-Methyl-3-(1-(3-hydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
38. 1-Methyl-3-(1-(3-methylsulfonyloxy)-propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
39. 1-Cyclopropyl-3-(1-(prop-2-en-1-yl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
40. 1-tert.-Butyl-3-(1-(4-methyl)-pentyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
41. 1-(3,4-Methylenedioxy)-phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid 10
42. 1-Methyl-3-(1-dimethylphosphinylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
43. 1-Propyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(2-chlorphenyl)-maleinimid
44. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(2,4-dichlorphenyl)-maleinimid
45. 1-Ethyl-3-(5-fluor-indolyl)-4-(4-fluorphenyl)-maleinimid
46. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(2-methoxyphenyl)-maleinimid 15
47. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-maleinimid
48. 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(phenyl)-maleinimid
49. 1-n-Butyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-maleinimid
50. 1-Propyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-maleinimid
51. 1-(3-Methyl-hexyl)-3-(3-indolyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-maleinimid 20
52. 1-Cyclopentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-chlorphenyl)-maleinimid
53. 1-n-Butyl-3-(3-indolyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-maleinimid
54. 1-Cyclopropyl-3-(5-methylamino-3-indolyl)-4-(1-naphthyl)-maleinimid
55. 1-Isopropyl-3-(1-β-D-glucopyranosid-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
56. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-nitrophenyl)-maleinimid 25
57. 1-Methyl-3-(5-methyl-3-indolyl)-4-(2,4-dimethylphenyl)-maleinimid
58. 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-maleinimid
59. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylthiophenyl)-maleinimid
60. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-maleinimid
61. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfinyl)-phenyl)-maleinimid 30
62. 1-Hydroxy-3-(3-indolyl)-4-(3-bromphenyl)-maleinimid
63. 1-Amidino-3-(3-indolyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-maleinimid
64. 1-Cyclopropyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-aminophenyl)-maleinimid
65. 1-n-Butyl-3-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(2,3,6-trichlorphenyl)-maleinimid
66. 1-n-Heptyl-3-(1-(3-guanidinopropyl)-3-indolyl)-4-(2,6-dichlorphenyl)-maleinimid 35
67. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(1-benzimidazolyl)-maleinimid
68. 1-Cyclopentyl-3-(1-(methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid
69. 1-Isobutyl-3-(1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(3-thienyl)-maleinimid
70. 1-Methyl-3-(1-(3-aminopropyl)-3-aminopropyl)-3-indolyl)-4-(2-furyl)-maleinimid
71. 1-(3-Phenylthio-propyl)-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid 40
72. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2,3-epoxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
73. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2-hydroxy-3-dimethyl-amino-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
74. 1-Isopropyl-3-(1-dimethylaminomethyl-3-indolyl)-4-(2-benzothienyl)-maleinimid
75. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylthio-3-indolyl)-maleinimid 45
76. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfinyl)-3-indolyl)-maleinimid
77. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfonyl)-3-indolyl)-maleinimid
78. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(2-phenyl-3-indolyl)-maleinimid
79. 1-Methyl-3-(1-(9-carboxy-nonyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
80. 1-Neopentyl-3-(1-(2-Carboxy-ethyl)-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-pyrrolyl)-maleinimid 50
81. 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido-propyl)-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl))-maleinimid
82. 1-Methyl-3-(1-(2-aziridino)-methyl-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl))-maleinimid
83. 1-Isopropyl-3-(3-indolyl)-4-(1-tetrazolyl)-maleinimid
84. 1-Ethyl-3-(1-(2-methyl-propyl)-3-indolyl)-4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-maleinimid
85. 1-(1-Adamantyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 148°C. 55

Beispiel 1

1-(1-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1,6 g (4,9 mmol) 3,4-Bis-(3-indolyl)-maleinsäure-Anhydrid (W. Steglich et al., Angew. Chem. Int. Ed., 19, 459, (1980)) und 1,17 g (10 mmol) Alaninethylester Hydrochlorid wurden 4 Stunden auf 180°C erhitzt. 60

Anschließend wurde die abgekühlte Schmelze mit einem 1/1 Wasser/Ether-Mischung aufgenommen, die Etherphase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Ethers wurde der Rückstand aus wenig Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhielt 1,4 g 1-(1-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-mal- 65
einimid vom Fp. 238°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Cyanomethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 196°C.
- 1.2 1-Ethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 240–242°C.
- 1.3 1-Butyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 193°C.
- 1.4 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 170°C.

Beispiel 2

1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 1,64 g (5 mmol) 3,4-Bis-(3-indolyl)-maleinsäureanhydrid, 0,2 g (5 mmol) Allylamin und 10 ml Triethylamin in 50 ml trockenem Dimethylformamid wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung mit 0,1 N Salzsäure geschüttelt. Nach Trocknen der Methylenchloridphase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt 0,9 g 1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 214°C.

Analog zum Beispiel 2 wurden hergestellt:

- 2.1 1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 178°C.
- 2.2 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 194°C.
- 2.3 1-(2-Propin-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 170°C.
- 2.4 1-Carboxymethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 252°C.
- 2.5 1-Aminocarbonylmethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 236°C.
- 2.6 1-(1,4-Dimethyl-pent-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 132°C.
- 2.7 1-Phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 293°C.
- 2.8 1-(2-(4-Morpholino)-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 168°C.
- 2.9 1-(4-Chlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 265°C (Zers.).
- 2.10 1-(4-Methylphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. > 280°C.
- 2.11 1-(4-Methoxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. > 270°C.
- 2.12 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 134°C.
- 2.13 1-(4-Pyridinyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 287°C.
- 2.14 1-(1-Piperidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 220°C.
- 2.15 1-(5-Hydroxypentyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 180°C.
- 2.16 1-(Carboxy-3-methylthio-prop-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 186°C.
- 2.17 1-Cyclopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.
- 2.18 1-(3-Chinuclidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 236°C.
- 2.19 1-(10-Carboxydecyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 124°C.
- 2.20 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 192°C.
- 2.21 1-Aminocarbonylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C.
- 2.22 1-Isopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C.
- 2.23 1-(2-Glucopyranosyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 167°C.
- 2.24 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. > 250°C.
- 2.25 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 125°C.

Beispiel 3

1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

3.1. 10,2 g (0,03 mol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (W. Steglich) werden in 90 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0,72 g (0,03 mol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 10 min bei 0°C weiter und versetzt sie dann mit 6 ml Epichlorhydrin. Danach erhitzt man die Mischung 1 Stunde bei 50°C, kühlt sie dann ab und versetzt sie mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester 3mal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält

3.1.a) 3,9 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid und

3.1.b) 3,2 g 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolyl)-maleinimid

3.2. Die Lösung von 2,3 g (5,8 mmol) der Verbindung 3.1a) und 4 ml Pyrrolidin in 100 ml Ethanol wird 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden das Lösungsmittel und der Überschuß an Pyrrolidin im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester. Man erhält 2,2 g 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino))-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 86°C.

Analog zum Beispiel 3.1 wurden hergestellt:

- 3.1.1 1-Methyl-3-(1-(3-brompropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 199°C.
- 3.1.2 1-Methyl-3-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 215°C.
- 3.1.3 1-Methyl-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 148°C.
- 3.1.4 1-Methyl-3-(1-(carboxymethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 201°C.

3.1.5 1-Methyl-3,4-bis-(1-(carboxymethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 99°C.

Analog zu Beispiel 3.2) erhält man aus der Verbindung 3.1b) und Pyrrolidin
1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 78—80°C.

Beispiel 4

1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 234 mg (3,6 mmol) Natriumazid und 470 mg (1,2 mmol) der Verbindung 3.1.a) in 10 ml DMF wurde 4 Stunden bei 80°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Lösung 3mal mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ether-Extrakte und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/1. Man erhielt 300 mg 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 90°C (Zers.).

Beispiel 5

1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Zu 0,36 g (14,8 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 1,1 ml (15 mmol) Ethylbromid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man eine Lösung von 1,95 g (15 mmol) 2-Methyl-indol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran hinzu und rührt die Reaktionsmischung 30 min bei 45°C. Anschließend tropft man eine Lösung von 3 g (7,4 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid (M. Brenner et al., Tetrahydron 44, 2887 (1988)) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran zu, erhitzt dann die Reaktionsmischung noch 2 h am Rückfluß und säuert sie mit 20% Zitronensäure an. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 50 ml Wasser wird die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/5) erhält man 1,28 g 1-Methyl-3-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 139—142°C (Zers.).
- b) 1,28 g des Produktes 5a) werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i. Vak. eingedunstet und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan 1/2). Man erhält 0,57 g 1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 235—240°C (Zers.).

Analog zum Beispiel 5 wurden hergestellt:

- 5.1 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 164°C.
5.2 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 272°C.
5.3 1-Methyl-3-(6-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 130°C.

Beispiel 6

1-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1 g (2,26 mmol) 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (Fp. 198°C), hergestellt analog zum Beispiel 2, wird in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst. Man läßt die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren, engt sie dann i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in Essigsäureethylester auf. Die organische Lösung wird mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 0,61 g 1-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 290—292°C.

Beispiel 7

1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Suspension von 342 mg (1 mmol) der Verbindung des Beispiels 6 und 0,12 ml Acetanhydrid in 5 ml Essigsäureethylester wird eine Stunde bei 30°C gerührt, so daß eine Lösung entsteht. Die Lösung wird dann noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit wenig Essigsäureethylester gewaschen. Man erhält 0,2 g reines 1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 194°C.

Analog zum Beispiel 7 erhält man aus 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (s. weiter oben) und Acetanhydrid 1-Acetyloxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 204°C

Beispiel 8

1-Methyl-(1-(2,3-dihydroxy)propyl)-3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 30 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3,4 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung 45 min rühren, erwärmt sie dann auf 50°C und versetzt sie mit 2,9 g (10 mmol) Solektaltosylat in 10 ml abs. Dimethylformamid. Danach läßt man die Reaktionsmischung noch 3 Stunden bei 50°C rühren, kühlt sie ab und versetzt sie mit 50 ml gesätt. Ammoniumchloridlösung. Die wäßrige Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridphase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Aceton gelöst und die Lösung mit 10 ml 6 N Salzsäure behandelt. Nach 30 min dampft man die Reaktionslösung ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester). Man erhält 1,2 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 117 – 120°C.

Analog zum Beispiel 8 wurde hergestellt:

8.1 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 110°C.

8.2 1-(1-Piperidino)-3-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 146°C.

Beispiel 9

1-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid

Zu 1,08 g (45 mmol) Magnesiumspänen in 20 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 3,4 ml (45 mmol) Ethylbromid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man die Lösung von 6,6 g (45 mmol) 5-Methoxyindol in 30 ml Toluol hinzu und läßt dann die Reaktionsmischung bei 45°C eine Stunde rühren. Anschließend tropft man die Lösung von 2,69 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-dibrommaleinimid in 50 ml Toluol hinzu und läßt die Reaktionslösung eine Stunde am Rückfluß rühren. Danach säuert man die Mischung mit 20proz. Zitronensäure, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/2). Man erhält 2,82 g 1-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 286°C.

Analog zum Beispiel 9 wurden hergestellt:

9.1 1-Methyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 2908°C.

9.2 1-Methyl-3,4-bis-(6-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 279°C.

Beispiel 10

1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 1,18 g (10 mmol) Benzimidazol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran. Anschließend rührt man die Reaktionsmischung 15 min bei Raumtemperatur und fügt dann 4,05 g (10 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid (s. Beispiel 5a) hinzu. Man rührt anschließend die Reaktionsmischung eine weitere Stunde, versetzt sie danach mit 100 ml gesätt. Ammoniumchloridlösung, dampft das Tetrahydrofuran ab, schüttelt die wäßrige Lösung 3mal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhitzt man den Rückstand bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 160°C, kühlt ab und chromatographiert den Kolbeninhalt an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 2/1). Man erhält 0,52 g 1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp.

Analog zum Beispiel 10 wurden hergestellt:

10.1 1-Methyl-3-(1-benzotriazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 254°C.

10.2 1-Methyl-3-(1-imidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 290°C.

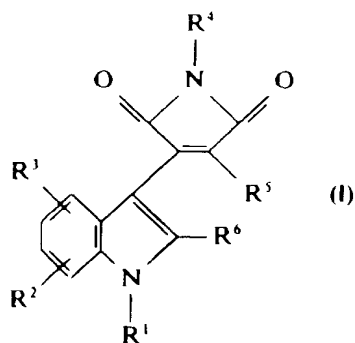
10.3 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid; Fp. 189°C.

10.4 1-Methyl-3-(1-indazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 301°C.

10.5 1-Methyl-3-(3-dimethylaminomethyl)-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.

Patentansprüche

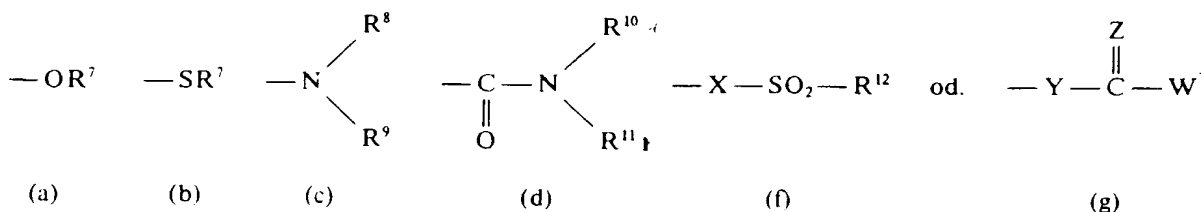
1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten $C_1 - C_{10}$ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes $C_2 - C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diamino-carbonyl oder Cyano bedeuten,

R^4 einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten $C_3 - C_7$ -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel ---OR^7 oder, $\text{---NR}^8\text{R}^9$ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R^1 mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R^5 eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R^6 Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R^7 Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten $C_3 - C_7$ -Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R^{12} Alkyl oder Aryl bedeutet,

X = NH oder O,

Y = NH oder S,

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

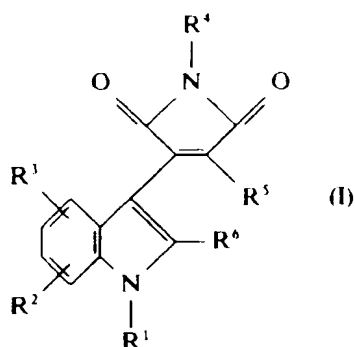
a) R^4 nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R^1 , R^2 , R^3 , R^6 Wasserstoff und R^5 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder R^1 , R^2 , R^3 Wasserstoff, R^6 Methyl und R^5 (2-Methyl)-3-indolyl sowie R^1 , R^2 , R^3 Wasserstoff, R^6 Phenyl und R^5 (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

b) R^4 nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R^1 , R^2 , R^3 , R^6 Wasserstoff, R^5 3-Indolyl bedeutet und

c) R^4 nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

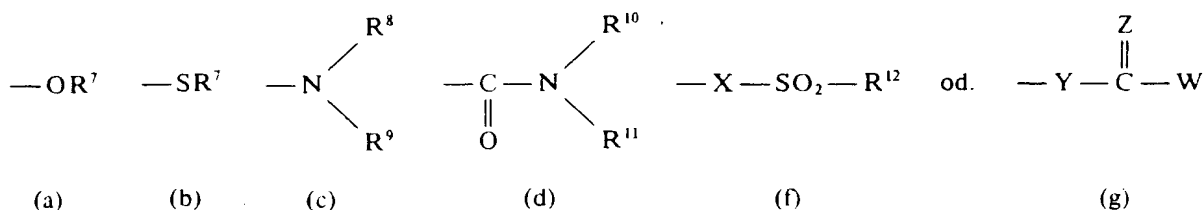
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin

R^1 Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten $C_1 - C_{10}$ aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes $C_2 - C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diamino-carbonyl oder Cyano bedeuten,

R^4 einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten $C_3 - C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel $-OR^7$ oder, $-NR^8R^9$ bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R^1 mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R^5 eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R^6 Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R^7 Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten $C_3 - C_7$ -Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R^{12} Alkyl oder Aryl bedeutet,

$X = NH$ oder O ,

$Y = NH$ oder S ,

$Z = NH, S$ oder O und

$W =$ Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

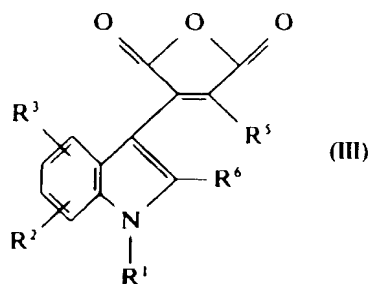
a) R^4 nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R^1, R^2, R^3, R^6 Wasserstoff und R^5 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder R^1, R^2, R^3 Wasserstoff, R^6 Methyl und R^5 (2-Methyl)-3-indolyl sowie R^1, R^2, R^3 Wasserstoff, R^6 Phenyl und R^5 (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

b) R^4 nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R^1, R^2, R^3, R^6 Wasserstoff, R^5 3-Indolyl bedeutet und

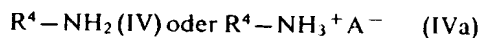
c) R^4 nicht die Benzoyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,

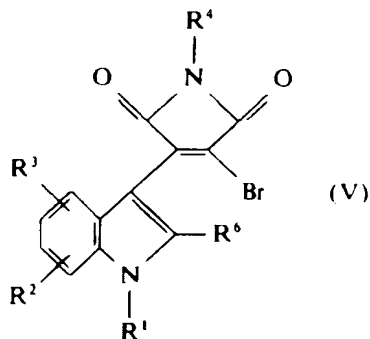


in der R^1 , R^2 , R^3 , R^5 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,

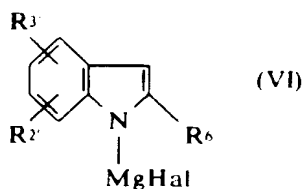


in der R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzt und "A⁻" ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der $R^{2'}$, $R^{3'}$ und $R^{6'}$ die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umgesetzt,

und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

— Leerseite —